

مروری بر نقش اسفنگولیپیدها در پدیده آپوتوز

مهدی مشهدی اکبر بوجار (PhD)^{۱*}، مسعود مشهدی اکبر بوجار (PhD)^۲، سپیده گل محمد (MSc)^۲

۱- مرکز تحقیقات طب تجربی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

دریافت: ۹۷/۲/۲۲، اصلاح: ۹۷/۸/۷، پذیرش: ۹۷/۸/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: سرطان یکی از بزرگترین معضلات نظام سلامت در جهان و شیمی‌درمانی همچنان رایج‌ترین راهکار برای درمان آن است. بخش گسترده‌ای از مطالعات این حوزه به بررسی رخداد آپوتوز به‌عنوان عامل کلیدی ممانعت‌کننده گریز سلول‌ها از سازوکارهای تنظیم چرخه سلولی اختصاص یافته است. هدف از این پژوهش، جمع‌بندی مطالعات صورت گرفته بر متابولیسم، مسیرهای پیام‌رسان و عوامل دارویی مؤثر بر اسفنگولیپیدهای دخیل در پدیده آپوتوز است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری، نمایه‌های بین‌المللی و فارسی PubMed، Scopus، Google Scholar، ISC، web of science و Magiran بدون محدودیت زمانی و با واژه‌های کلیدی آپوتوز، اسفنگولیپید، سرامید، اسفنگوزین و سرطان جستجو و مطالب مرتبط جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: در میان مولکول‌های پیام‌رسان آپوتوز، نقش کلیدی اسفنگوزین و سرامید به‌عنوان سنگ بنای اسفنگولیپیدها در بسیاری از فرآیندهای کنترل‌کننده آن مورد توجه قرار گرفته است. نشان داده شده است که سرامید تنظیم‌گر کلیدی در آپوتوز بوده و افزایش سطوح سیتوپلاسمی آن اشاعه‌دهنده آبشارهای منتج به مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است. ساخت و تخریب زیستی سرامید توسط فعالیت آنزیم‌های متعدد صورت می‌پذیرد و شواهد بسیاری حاکی از تأثیر عوامل خارجی بر این سامانه‌های آنزیمی است. در مقابل فرم فسفوریله اسفنگوزین، شاخصی مهم در راهبرد سلول به‌سمت تکثیر و تمایز است. مشخص شده است که بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی رایج و ترکیبات در حال مطالعه در درمان سرطان، حداقل تأثیرگذار بر یکی از آنزیم‌های متابولیسم اسفنگولیپیدها هستند.

نتیجه‌گیری: اسفنگولیپیدها و آنزیم‌های دخیل در متابولیسم آنها به‌عنوان اهداف فارماکولوژیک جدید در القای آپوتوز معرفی می‌شوند و بدیهی است مطالعه عوامل درمانی متأثرکننده و راه‌های کنترل آنها در دستیابی به داروهای ضدسرطان راهگشا خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: آپوتوز، اسفنگولیپید، سرامید، اسفنگوزین، سرطان.

مقدمه

در گذشته لیپیدها عمدتاً به جهت نقش ساختمانی خود در حفظ ساختار غشای سلولی و محافظت آن از استرس‌های محیطی در پژوهش‌های سلولی مولکولی مورد توجه بودند. یافته‌های دو دهه اخیر تاحد بسیار زیادی این تصور را متحول کرده و امروزه بسیاری از لیپیدها به‌عنوان پیامبرهای ثانویه در تنظیم فرآیندهای مختلف سلولی از جمله التهاب و تب، حفظ حیات، تکثیر و تقسیم سلولی، تمایز، پیری و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی نقشی کلیدی از خود نشان داده‌اند (۱). در این میان، اسفنگولیپیدها به‌عنوان شاخص‌ترین لیپیدهای پیام‌رسان از جایگاه ویژه‌ای برخوردار بوده و عوامل مؤثر بر آنها موضوع بحث مطالعات مختلف بوده است (۲). اسفنگولیپیدها گروهی از لیپیدها با محوریت الکل اسفنگوزین هستند که در شبکه اندوپلاسمی ساخته می‌شوند (۱). تغییراتی که ریشه اسفنگوزین تحت تأثیر سامانه‌های آنزیمی مختلف متحمل می‌شود در نهایت منجر به ساخت اسفنگولیپیدهایی با نقش ساختاری در غشای سیتوپلاسمی و همچنین میانجی‌گرهای فعال زیستی در تنظیم هم‌ایستایی (Homeostasis) سلولی می‌گردد (۳). رخداد آپوتوز (خران یاخته‌ای) یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فرآیندهای حفظ هم‌ایستایی

ارگانیزم‌های پرسلولی، عموماً برای حذف سلول‌های ناخواسته یا غیرضروری به کار می‌رود و در بسیاری از سازوکارهای سیستم ایمنی یا بیماری‌ها مداخله می‌کند (۴). آپوتوز در فرآیندهای مهم زیست‌شناختی مانند تکامل طبیعی و حذف سلول‌های معیوب، آلوده به ویروس و سلول‌های ایمنی فعال شده علیه آنتی‌ژن‌های خودی نقشی بسیار حیاتی داشته و بروز بسیاری از بیماری‌های خودایمنی، سرطان‌ها و عفونت‌ها نتیجه عملکرد ضعیف، مهارشدن و یا از کنترل خارج شدن این پدیده است (۵). برهم خوردن تعادل و توازن سرعت و میزان وقوع این پدیده چه به‌صورت کاهشی و چه افزایشی، به ترتیب باعث ایجاد سرطان یا بیماری‌های تحلیل نوروها همچون آلزایمر و پارکینسون می‌شود (۴و۵). باتوجه به اهمیت فرآیندهای محافظت‌کننده سلول از آپوتوز و همچنین عوامل القاکننده آن و در نهایت توازن میان این عوامل، بررسی فاکتورهای محرک یا مهارکننده و مسیرهای پیام‌رسان در وقوع آپوتوز به‌عنوان یکی از جذاب‌ترین و کاربردی‌ترین مقولات در حوزه‌های مختلف علوم زیستی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. در میان فاکتورهای تنظیم‌گر این فرآیند فیزیولوژیک (و گاهی پاتولوژیک) برخی از مولکول‌های اسفنگولیپیدی

* مسئول مقاله: دکتر مهدی مشهدی اکبر بوجار

محرك شروع فعالیت آن است (۱۱). در مسیر داخلی، عواملی همچون استرس‌های محیطی، گرما، هاپوکسی، فقدان فاکتورهای رشد، عفونت‌های داخل سلولی و همچنین کاسپاز ۸ فعال شده طی مسیر خارجی وقوع آپوپتوز، منجر به افزایش بیان پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی خانواده B-cell lymphoma و همچنین کاهش پروتئین‌های ضدآپوپتوزی نظیر Bcl-2 می‌شوند (۱۲ و ۵). مجموع این عوامل منجر به افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری و ایجاد سوراخ‌هایی در سطح آن شده که نتیجه، رهاسازی سیتوکروم C از میتوکندری به داخل سیتوپلاسم است (۱۳). آزادسازی این عوامل با ساخت کمپلکس آپوپتوزوم، کاسپاز ۹ را فعال کرده و کاسپاز ۹ فعال شده نیز با فعال‌سازی کاسپازهای عملگر (کاسپاز ۳) رخداد آپوپتوز را رقم می‌زند (۱۴).

در مسیر خارجی، فعال شدن گیرنده‌های مرگ از خانواده TNF همچون CD95 در غشای سلولی منجر به اتصال این گیرنده‌ها از توالی داخل سلولی خود به لیگاند‌های مربوطه شده، نهایتاً واسطه‌هایی مثل Fas- (FADD) associated death domain تولید شده که این مجموعه فعال کننده کاسپاز ۸ می‌باشد (۴). کاسپاز ۸ نیز هم با افزایش بیان پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی خانواده B-cell و هم با فعال‌سازی کاسپازهای عملگر، سلول را دستخوش وقوع آپوپتوز می‌کند (۹). در مسیر لیزوزومی وقوع آپوپتوز، آزادسازی آنزیم‌های پروتئولیتیک لیزوزوم از جمله کاتپسین B، اسفنگومیلیناز اسیدی، اسیدسرامیداز و غیره به هرنحو جدا از اینکه می‌توانند سلول را به سمت خودخوری (Autophagy) سوق دهند، محرك وقوع آپوپتوز نیز خواهند بود (۱۵ و ۱۰).

شبکه اندوپلاسمیک اندامکی مهم در تنظیم پدیده آپوپتوز است که با ساخت بسیاری از عوامل محرك آپوپتوز یا ضدآپوپتوز از جمله پروتئین‌های خانواده Bcl، لیگاند‌های گیرنده‌های مرگ و همچنین رهاسازی کلسیم به داخل سیتوپلاسم نقشی اساسی در این رخداد زیستی ایفا می‌کند (۲). علاوه بر این، ستر از نو (De novo) سرامید که یکی از مهم‌ترین فسفولیپیدهای پیام‌رسان در مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است در شبکه اندوپلاسمیک صورت می‌پذیرد. دستگاه گلژی نیز با ساخت گلوکوزیل سرامیدها و P-گلیکوپروتئین‌ها، نقشی ویژه در محافظت سلول از فرآیند آپوپتوز دارد (۱).

ساختار و نقش اسفنگولیپیدها در فیزیولوژی سلول: اسفنگولیپیدها، لیپیدهایی با هسته الکل پیچیده اسفنگوزین هستند که در کنار گلیسرولیپیدها و استرول‌ها بخش عمده ساختار غشای سلولی را تشکیل می‌دهند. اسفنگوزین بنیان پایه در ساختار اسفنگولیپیدهای غشای سلولی است که با اسیدهای چرب ۶ تا ۲۴ کربنه N-استیله شده و مولکول سرامید را می‌سازد (۱۶). از نظر کمی، سرامیدها یکی از مهم‌ترین اجزای غشای سلولی هستند و نقش خاصی در حفاظت سلول از استرس‌های محیطی ایفا می‌کنند (۱). اضافه شدن گروه فسفاتانول آمین، مونوساکارید و آلیگوساکارید به همراه سیالیک اسید به سرامید به ترتیب منجر به ساخته شدن اسفنگومیلین‌ها، سربروزیدها و گانگلیوزیدها می‌گردد که جدا از نقش ساختاری، به عنوان نشانگرهای زیستی، عایق غشای یاخته‌های عصبی و عامل اتصال دهنده لیگاند‌های خارج سلولی به گیرنده خود نقش ایفا می‌کنند (۱۷ و ۳). باین حال در دو دهه اخیر مشخص شده که اسفنگولیپیدها خصوصاً اسفنگولیپیدهای ساده‌تر یعنی سرامیدها و اسفنگوزین در فرم فسفوریله خود به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان، عواملی تأثیرگذار در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلولی بوده و توازن کمی میان آنها تعیین کننده سرنوشت حیاتی سلول خواهد بود (۱). تنظیم فرآیندهای تکثیر، تقسیم و تمایز سلولی،

اشاعه‌دهنده نقشی تعیین کننده از خود بوده‌اند. نشان داده شده است که فرم فسفوریله اسفنگوزین یکی از قوی‌ترین مهارکننده‌های وقوع آپوپتوز و محرك میتوز و همچنین فرم فسفوریله سرامید به عنوان پیش‌ساز اسفنگوزین از مؤثرترین القاکننده‌های آپوپتوز هستند (۱۶). علاوه بر این مشخص شده که توازن میان اسفنگوزین و سرامید عاملی تعیین کننده در سرنوشت سلول بوده و خود از عملگرهای متنوعی در ارسال پیام حیات یا مرگ بهره می‌برند (۳). در سال‌های اخیر، عوامل تقویت کننده یا مهارکننده این عملگرها و همچنین آنزیم‌های مهم در متابولیسم اسفنگولیپیدها به عنوان اهداف جدید فارماکولوژیک در القا یا مهار آپوپتوز و دیگر فرآیندهای سلولی وابسته به این عوامل پیام‌رسان موضوع بحث مطالعات مختلف سلولی بوده اند (۷).

باتوجه به گستردگی و پیچیدگی سامانه‌های آنزیمی و عملگرهای سرامید و اسفنگوزین به عنوان شاخص‌ترین اسفنگولیپیدهای تنظیم‌گر پدیده آپوپتوز و ورود برخی از داروهای متأثرکننده این مسیرها به کارآزمایی‌های بالینی و تلاش برای تقویت رابطه ساختمان-اثر آنها، مطالعه بیشتر در این مقوله راهگشای درمان بسیاری از اختلالات وابسته از جمله سرطان خواهد بود (۸ و ۳). از این رو هدف اصلی مطالعه حاضر، جمع‌آوری یافته‌های قبلی تحقیقات صورت گرفته و مروری جامع بر نتایج آنها جهت به‌کارگیری در توسعه داروهای جدید شیمی‌درمانی و آشنایی با مکانیسم‌های دخیل در اثرات ضدتوموری در رابطه با این مقوله است.

مواد و روش‌ها

دراین مطالعه مروری، جستجو در نمایه‌های بین‌المللی و فارسی SCOPUS، PubMed، Google Scholar، ISC، web of science و Magiran بدون محدودیت سال و با کلیدواژه‌های آپوپتوز، اسفنگولیپید، سرامید، اسفنگوزین و سرطان انجام شد.

یافته‌ها

آپوپتوز و عوامل اجراکننده آن: وقوع یا عدم وقوع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی مانند هر پدیده فیزیولوژیک دیگر حاصل توازن تعداد زیادی از مولکول‌های پیام‌رسان با اعمال اثر ضدآپوپتوزی و یا پیش‌آپوپتوزی است که نقش مهمی در تنظیم آن ایفا می‌کنند (۹ و ۵). این مسیرهای پیام‌رسان و عمل کننده‌ها، با فعال ساختن خانواده بزرگی از پروتئازها به نام کاسپازهای آغازگر، منجر به فعال شدن کاسپازهای عملگر شده و در نهایت آنها نیز با تراکم کروماتین و قطعه‌قطعه کردن آن، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را رقم می‌زنند (۴). کاسپازها، گروهی از سیستئین پروتئازها درمیان آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که القای کاسپازهای آغازکننده منجر به شکستن پیش‌کاسپازهای دیمر غیرفعال و تبدیل شدن آنها به کاسپازهای فعال و عملگر می‌گردد (۵). اگرچه دو مسیر داخلی (وابسته به میتوکندری) و خارجی (وابسته به گیرنده‌های مرگ مستقر در غشای سلول) به عنوان مسیرهای اصلی القای آپوپتوز شناسایی شده‌اند، به‌تازگی مسیرهای دیگری نیز همچون مسیر وابسته به شبکه اندوپلاسمیک و لیزوزوم نیز به عنوان عوامل القاگر آپوپتوز شناخته شده‌اند (۱۴ و ۱۰). مولکول p53 نیز یکی از کاراترین سرکوب‌کننده‌های تومور است که نقشی محوری در تحریک مسیرهای داخلی وقوع آپوپتوز داشته و آسیب به DNA مهم‌ترین

PI3K، فسفولیپاز C، Extracellular signal regulated (ERK) kinase و Cyclooxygenase II (COX II) پیام حیات و تکثیر فرمان داده شده از ژنوم را اشاعه می‌دهد.

اضافه شدن سرامید خارجی نیز القاکننده مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است و اخیراً نانوذرات سرامید اثرات امیدوارکننده‌ای در درمان تومورهای مقاوم به شیمی‌درمانی نشان داده‌اند (۷). اهمیت مسیر سرامید در القای آپوپتوز تا حدی است که سرامید به‌عنوان کلید آپوپتوز معرفی شده است (۲۱).

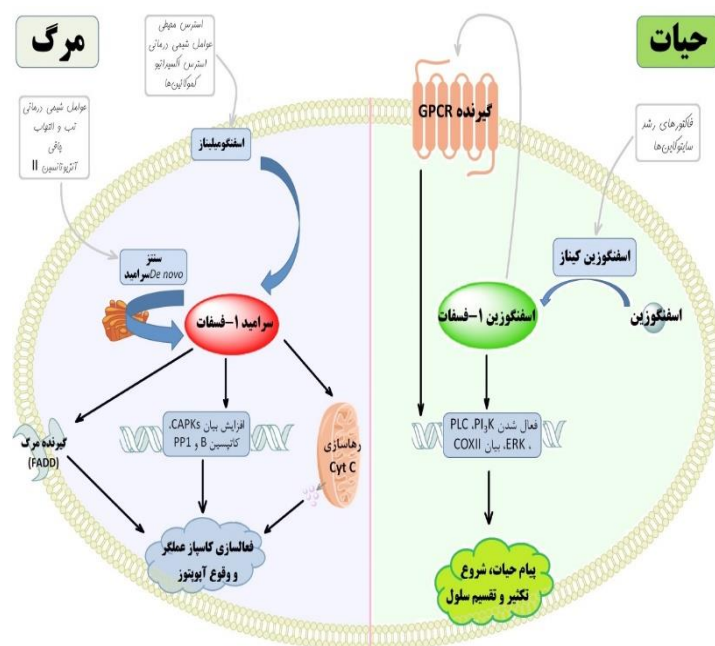
مسیرهای اصلی متابولیسم اسفنگولیپیدها به‌عنوان اهداف جدید شیمی‌درمانی: باتوجه به اهمیت مسیر پیام‌رسانی سرامید در القای آپوپتوز در سلول‌های توموری، در دهه گذشته عوامل تقویت‌کننده سطوح سرامید خارجی، عملگرهای آن و عوامل تأثیرگذار بر متابولیسم آن موضوع بحث مطالعات فراوان بوده است (۷). از این رو آشنایی با سامانه‌های آنزیمی دخیل در متابولیسم سرامید و اسفنگوزین به‌عنوان اسفنگولیپیدهای شاخص در تنظیم بقا و مرگ سلولی و همین‌طور فاکتورهای عمل‌گر و مکانیسم عمل آنها در این زمینه بسیار مفید خواهد بود (۱۷). بسیاری از مهارکننده‌های تخریب سرامید و همین‌طور تقویت‌کننده‌های ساخت آن در حال گذراندن فازهای بالینی به‌عنوان داروهای شیمی‌درمانی تومور هستند (۲۲). علاوه بر این، تولید سرامید و تقویت عملگرهای آن به‌عنوان مکانیسم دوم اثر ضدتوموری بسیاری از عوامل شیمی‌درمانی رایج و پرتودرمانی مطرح شده است (۱۹). شکل ۲ خلاصه‌ای از مسیرهای مختلف متابولیسم داخل سلولی سرامید را نشان می‌دهد.

مسیر De novo: شروع ساخت سیتوپلاسمی سرامید و به‌نوعی قسمت عمده اسفنگولیپیدها که به نام سنتز De novo سرامید نیز شناخته می‌شود، از شبکه اندوپلاسمی بوده و در طی پنج مرحله سرامید از پامیتوئیل‌کوآ و سرین حاصل می‌شود (۱۷). نخستین گام و مهم‌ترین محله ساخت سرامید که مرحله محدودکننده سرعت واکنش نیز می‌باشد، تراکم اسیدآمینه سرین و پالمیتوئیک اسید متصل به کوآنزیم A بوده که توسط Serine palmitoyltransferase (SPT) کاتالیز و ۳-کتواسفنگانین حاصل می‌شود (۱). پس از آن ۳-کتواسفنگانین احیا، N-استیل و نااشباع شده و در نهایت پس از اضافه شدن اسیل‌کوآ با تعداد کربن‌های مختلف، سرامید با گروه اسیل دارای کربن‌های مختلف (۶ تا ۲۴) حاصل می‌گردد (۱۷). نشان داده شده است که مهار ساخت سرامید با سرکوب این مسیر توسط مهارکننده‌های اختصاصی SPT نظیر Fumonisin II منجر به کاهش پاسخ به شیمی‌درمانی تومور شده و برعکس جهش در این آنزیم و فعالیت پایه زیاد آن منجر به بیماری نقص ذاتی اعصاب حسی خواهد شد (۲۳). عوامل زیستی مختلف نظیر نیتریک‌اکساید، TNF، آنژیوتانسین II و فراوانی ذخایر پالمیتوئیک‌اسید، شرایطی همچون چاقی و همچنین حضور عوامل فارماکولوژیک نظیر مشتقات رتینوئیک‌اسید، کمپوتوسین، دانوربیسین و اتوپوزاید محرک فعالیت SPT هستند (۱۷ و ۱۸).

مسیر اسفنگومیلیناز: سرامیدهای ساخته‌شده در شبکه اندوپلاسمی توسط حامل‌های ویژه وارد دستگاه گلژی شده و تحت اثر ایزوفرم‌های مختلف آنزیم اسفنگومیلین‌ستاز و با تبدیل فسفوریل‌کولین به دی‌اسیل‌گلیسرول به اسفنگومیلین با تعداد کربن مشابه سرامید اولیه تبدیل می‌شوند (۳۱). محصول این واکنش عمدتاً در ساخت میلین غشای سلولی نورون‌ها به کار گرفته شده و یا در مجاورت یکی از انواع ایزوفرم‌های اسفنگومیلیناز به سرامید تبدیل می‌شود (۳۲). فرم اسیدی اسفنگومیلیناز یکی از مهم‌ترین ایزوفرم‌های این آنزیم مستقر در لیزوزوم می‌باشد که طی دگرگون شدن

تب، التهاب، پیری، تنظیم متابولیسم چربی و قندها و بسیاری از موارد دیگر نیز از این مولکول‌های پیام‌رسان متأثر می‌شوند. در مقابل، اسفنگولیپیدهای پیچیده‌تر بیشتر نقش ساختمانی یا نشانگر داشته و جز برخی موارد معدود، خود عملکردی به‌عنوان پیامبر ثانویه ندارند (۱۸).

اسفنگولیپیدها، مولکول‌هایی پیام‌رسان در حیات سلولی: نتایج مطالعات متعدد در سال‌های اخیر، بیانگر نقش تعیین‌کننده سرامیدها و اسفنگوزین تام سلولی (به فرم فسفوریله) در شکل‌گیری پیام مرگ یا بقای سلولی است. چنانچه این توازن به هر نحو به سمت افزایش سرامید تغییر یابد، به‌سرعت مسیرهای مختلف وقوع آپوپتوز شامل مسیر داخلی، خارجی و مشترک فعال‌شده و در مدت کوتاهی سلول به سمت آپوپتوز سوق داده خواهد شد (۲). برعکس، شکسته شدن سرامیدهای موجود در سیتوپلاسم با افزایش فعالیت ایزوفرم‌های مختلف آنزیم سرامیداز منجر به افزایش سطوح اسفنگوزین داخل سلولی می‌شود (۱۹). این میانجی‌گر با وساطت فاکتورهای رشد محیطی و سایتوکاین‌های محرک تکثیر تحت اثر آنزیم اسفنگوزین ۱-کیناز فرم فسفوریله اسفنگوزین را ساخته که این اسفنگولیپید فعال محرک عوامل دخیل در تقسیم سلولی از جمله Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) و فسفولیپاز C خواهد بود (۶). شکل ۱، خلاصه‌ای از مسیرهای پیام‌رسانی سرامید و اسفنگوزین در تعیین سرنوشت سلول را به نمایش گذاشته است.



شکل ۱. توازن میان اسفنگوزین و سرامید فسفوریله تام سلولی به‌عنوان عوامل تنظیم‌گر پیام مرگ یا حیات سلول (۱ و ۲ و ۶).

فعال شدن مسیرهای اصلی ساخت سرامید، با بالا بردن سطوح سرامید تام سلولی منجر به تحریک رهاسازی سیتوکروم C (Cyt C)، تأثیر بر مسیرهای پایین‌دستی فعال‌سازی گیرنده‌های مرگ یا FADD و مهم‌تر از همه، افزایش بیان عملگرهای سرامید کاسپازهای عملگر را فعال ساخته و آپوپتوز را رقم می‌زنند. افزایش تخریب سرامید و تبدیل آن به اسفنگوزین و فعالیت اسفنگوزین کیناز نیز منجر به افزایش سطوح اسفنگوزین فسفوریله داخل سلولی شده و این میانجی‌گر هم توسط گیرنده‌های G-پروتئینی خود و هم با فعال‌سازی و بالا بردن مستقیم بیان

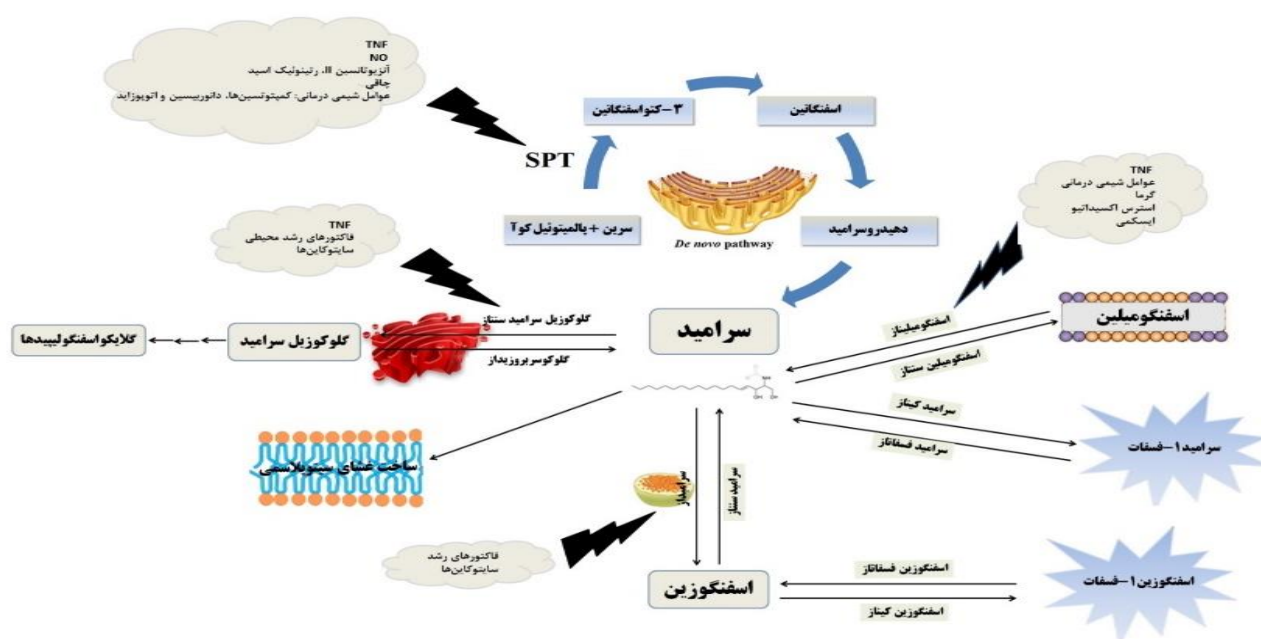
اینترلوکین-۱ و فاکتور رشد پلاکتی و عوامل فارماکولوژیک نظیر تاموکسیفن و داکاربازین به عنوان مهارکننده های سرامیداز و الفاکنده آپوپتوز با تجمع سرامید از این مسیر شناخته شده اند. جهش در این سامانه آنژیومی و عدم پاسخ آن به داکاربازین، عاملی جهت مقاومت سلول های توموری به این دارو است (۳۵). نشان داده شد که منتول و لیمون با مهار این آنزیم قادر به تجمع دادن و القای مرگ برنامه ریزی شده وابسته به سرامید در رده سلول های سرطان کولون هستند (۳۶). اهمیت سرامیدازها در زیست شناسی سرطان به گونه ای است که مهارکننده های انتخابی آن در حال توسعه بوده و برخی آنها نظیر DMAP و B-13 وارد فازهای کلینیکی درمان برخی تومورها نظیر تومور بدخیم پروستات شده اند (۳۷ و ۳۸). با توجه به حضور مهم ترین ایزوفرم آنزیم سرامیداز، یعنی اسید سرامیداز در لیزوزوم، دسترسی به آن و تغییر رابطه ساختمان-اثر داروها به منظور افزایش کارایی آنها از موضوعات چالش برانگیز در مطالعات این حوزه بوده است (۳۸ و ۳۹).

مسیر گلوکوزیل سرامید سنتاز (GCS): ورود سرامید به دستگاه گلژی دروازه ای جهت ساخت گلائیکو اسفنگولیپیدها است. در این مورد نخستین گام اضافه شدن گلوکز از UDP-گلوکز به سرامید توسط آنزیم (Glucosylceramide synthase) GCS و ساخته شدن گلوکوزیل سرامید است (۱۷). در گام های بعدی محصولات مختلف گلائیکو اسفنگولیپیدی که عمدتاً نقش ساختمانی و نشانگر سلولی دارند از این واسطه حاصل شده و یا سرامیدهای گلوکوزیل اضافه ای در مسیر عکس واکنش فوق توسط آنزیم سربروزیداز به سرامید سازنده خود تبدیل می شوند. بنابراین فعالیت CGS نجات دهنده سلول از آپوپتوز شده القاشده توسط سرامید و راهی برای مقاومت به شیمی درمانی خواهد بود (۳۹ و ۴۰). با این حال نقش مهارکننده های این مسیر حذف سرامید در مطالعات مربوط به مرگ برنامه ریزی شده سلول کمرنگ بوده و مهارکننده های GCS نظیر GZ667161 در برخی اختلالات عصبی کارگشا بوده اند (۲۹). در مطالعات قبلی نشان داده شد که برخی از مشتقات سیلیبینین، هسپریدین و همچنین رزمارینیک اسید با مهار این آنزیم، امکان تجمع سرامید در سلول های سرطانی را فراهم می آورند (۴۱ و ۴۰).

غشای لیزوزوم از آن خارج شده و با رساندن خود به غشای سیتوپلاسمی، کار تخریب و تبدیل اسفنگومیلین به سرامید را انجام می دهد (۲۶). بنابراین تقویت آن هدفی برای داروهای ضد تومور است. ایزوفرم های خنثی و بازی اسفنگومیلیناز نیز عمدتاً در سیتوپلاسم حضور داشته و اغلب وابسته به منیزیم و گاهی روی هستند و فراوانی این فلزات سنگین نیز به عنوان عوامل تقویت کننده این سامانه های آنژیومی مطرح هستند (۳۳). سرکوب این مسیر نیز در پخته های سرطانی به عنوان عامل مقاومت به برخی از داروهای شیمی درمانی معرفی شده است (۲۶ و ۲۵).

تنوع سامانه های آنژیومی تبدیل کننده اسفنگومیلین به سرامید، پاسخ های زیستی مختلف نیز از مهارکننده ها و تقویت کننده های آنها در بر داشته است. عواملی نظیر اینترفرون گاما، اینترلوکین-۱، گرما، استرس اکسیداتیو، استرس Ischemia/Reperfusion و فاکتورهای همراه با اسفنگومیلیناز خنثی به عنوان عوامل زیستی و داروایی نظیر ویتامین D₃، دوکسوروبیسین، میتوکسانترون و سیلیبینین به عنوان عوامل فارماکولوژیک تقویت کننده اسفنگومیلیناز مطرح شده اند (۳۰ و ۲۴). این داروها یا خود واجد اثرات ضد توموری بوده و یا با افزایش ساخت سرامید از طریق القای اسفنگومیلیناز احتمال داشتن اثرات پیشگیری کننده از تومور برای آنها مطرح می باشد. از طرف دیگر در برخی مطالعات، مهارکننده های اسفنگومیلیناز نظیر دزیپرامین و آمی تریپتیلین دارای اثرات محافظت کننده از آپوپتوز در برخی سلول ها از جمله کبد بوده اند (۲۶).

مسیر سرامیداز: سرامید حاضر در سیتوپلاسم می تواند در همانجا و یا در لیزوزوم تحت اثر ایزوفرم های مختلف آنزیم سرامیداز شکسته شده و به اسفنگوزین و اسیدچرب سازنده آن تبدیل شود و به این ترتیب نه تنها سلول از مرگ میانجی گری شده توسط سرامید نجات پیدا کند، بلکه اسفنگوزین پایه آن نیز به فرم فعال خود در آمده و سلول را وارد فاز تقسیم سازد (۳۴). به این ترتیب مهارکننده های این آنزیم به عنوان عوامل مهارکننده تومور قابل مطرح شدن هستند (۳۵). از میان سه ایزوفرم اسیدی، بازی و خنثی آنزیم سرامیداز، فرم اسیدی حاضر در لیزوزوم با اهمیت ترین شکل آن در مطالعات مختلف بوده است (۲۹). عوامل بیولوژیک نظیر TNF،



شکل ۲. مسیرهای اصلی متابولیسم سرامید (۳۷ و ۱۷)

سلولی و گیرنده سمی سلول نیز عمل می‌کند. مثلاً توکسین برخی عوامل میکروبی از گانگلیوزیدها به‌عنوان عامل اتصال پاتوژن جهت ورود آن به سلول بهره می‌برند (۴۴). دیده شده است که در برخی نواحی مغز حین تکامل، گانگلیوزید GM3 و GD3 را به میزان قابل توجهی بیشتر از سایر نواحی بیان کرده که بیانگر نقش احتمالی آنها در تکوین سیستم عصبی می‌باشد (۴۵ و ۴۶). درحالیکه مونوکلونال آنتی‌بادی‌های اختصاصی برعلیه گانگلیوزید GD2 اثرات مفیدی در درمان ملانوما بروز داده‌اند، نشان داده شده که GD3 به‌عنوان یکی از محصولات پایین‌دستی گلوکوزیله‌شدن سرامید، القاگر آپوپتوز بوده و نقش مهمی در حذف سلول‌های ناخواسته در جریان تکامل ایفا می‌کند (۳۹ و ۴۷). اگرچه سطوح پلاسمایی بالای GM3 مرتبط با بیماری پارکینسون با منشأ ناشناخته بوده، در برخی مطالعات دیگر نشان داده شده است که این فاکتور با تقلید از عوامل نوروتروفیک، نقش حفاظت‌کننده و افزایش پلاستیسیته نورونی داشته و مشتقات آن در درمان الزایمر مفید بوده‌اند (۴۸ و ۴۹ و ۴۴).

بحث و نتیجه گیری

رخداد آپوپتوز یکی از اصلی‌ترین راهکارهای حفاظتی ارگانیسم‌های پرسلولی در حذف سلول‌های اضافی و یا گریخته از فرایندهای تنظیمی چرخه سلولی و جلوگیری کننده از ورود آنها به فاز نئوپلاسم است (۴). توازن سطوح داخل سیتوپلاسمی اسفنگوزین/سرامید به‌عنوان شاخص‌ترین اسفنگولیپیدهای تنظیم‌گر آپوپتوز، تعیین‌کننده سرنوشت سلول بوده و مداخلات دارویی بر عوامل تقویت‌کننده یا تسهیل‌کننده عملکرد هرکدام از آنها پیش‌برنده حرکت سلول به سمت مرگ یا حیات خواهد بود (۵۰ و ۵۱).

محرك‌های سنتز سرامید شامل تحریک گیرنده‌های مرگ، محرومیت مواد مغذی، هایپوکسی و عوامل شیمی‌درمانی باعث افزایش سطوح سرامید تام و مرگ سلول می‌شوند و تعدیل سطوح سرامید در سلول‌های سرطانی به‌عنوان یک روش مؤثر برای القاء مرگ آنها پیشنهاد شده است (۴۳ و ۱). افزودن سرامید با منشأ خارجی و مهار آنزیم‌های تخریب‌کننده آن دو راهکار اساسی در حذف سلول‌های سرطانی بوده که می‌تواند موضوع بحث مطالعات آینده باشد (۵۲). افزایش دانش زیست‌شناسی مولکولی در زمینه سامانه‌های آنزیمی متابولیزه‌کننده، عملکردهای داخل سلولی پایین‌دستی وابسته و همچنین عوامل خارجی متأثرکننده آنها، افق‌های جدیدی در درمان بیماری‌های منتج شده از اختلال در پدیده آپوپتوز همچون سرطان، دیابت، پارکینسون، آلزایمر و ... باز خواهد کرد (۵۳). علاوه بر این، نقش حیاتی لیپیدها و به ویژه سرامید در کنترل چرخه سلولی، درک جدیدی از زیست‌شناسی سرطان فراهم می‌آورد (۵۴). بنابراین اسفنگولیپیدها و آنزیم‌های دخیل در متابولیسم آنها به‌عنوان اهداف فارماکولوژیک جدید در القای آپوپتوز معرفی می‌شوند و بدیهی است مطالعه عوامل درمانی متأثرکننده و راه‌های کنترل آنها در دستیابی به داروهای ضدسرطان راهگشا خواهد بود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از راهنمایی‌های ارزنده جناب آقای دکتر احمدرضا دهپور در گردآوری مطالب تشکر و قدردانی می‌گردد.

مهم‌ترین مسیر ساخت سرامید، سنتز *De novo* آن است که طی آن، ابتدا تراکم پالمتوئیک‌اسید متصل به گلوکزین A با اسیدآمینه D-سترین توسط آنزیم SPT رخ می‌دهد. پس از آن در سه مرحله آنزیمی دیگر نهایتاً سرامید حاصل می‌شود. سرامید ساخته شده می‌تواند به اسفنگومیلین تبدیل شود و یا اسفنگومیلیناز، اسفنگومیلین موجود در غشای سیتوپلاسمی را به سرامید تبدیل کند. GCS حاضر در دستگاه گلژی می‌تواند سرامید موجود در سیتوپلاسم را گلوکوزیله کرده تا نهایتاً گلایکواسفنگولیپیدها حاصل شوند. گلوکوسربروزیداز آنزیم دیگری است که برخلاف مسیر قبل سرامید را بازآرایی می‌کند.

شکست سرامید توسط ایزوفرم‌های مختلف اسید سرامیداز و تبدیل آن به اسفنگوزین و اسید چرب سازنده آن رخداد دیگر متأثرکننده سرامید است. آنزیم سرامیدسنتاز نیز عکس واکنش قبلی را انجام داده و با اتصال اسفنگوزین به اسیدچرب، مجدداً سرامید را تولید می‌کند. فسفوزیله‌شدن سرامید و اسفنگوزین منجر به تبدیل آنها به فرم فعال پیام‌رسان زیستی می‌شود. سرامید آزاد در سیتوپلاسم می‌تواند در ساخت غشای سیتوپلاسمی به کار گرفته شود.

سرامید و مسیرهای پیام‌رسانی آن: سرامیدهای فسفوزیله جهت ابلاغ دستور مرگ برنامه‌ریزی شده به سلول از عمل‌گرهای متعددی بهره می‌گیرد. در واقع مسیر پیام‌رسانی سرامید بالا دست بسیاری دیگر از مولکول‌های پیام‌رسان است و از این حیث حائز اهمیت می‌باشد (۲۱). البته هر سه مسیر وقوع آپوپتوز نیز به‌طور مستقیم توسط مسیر سرامید تحریک می‌شوند؛ هرچند به‌نظر می‌رسد عملگرهای سرامید به جهت تعدد و کارایی نقش پررنگ‌تری داشته باشند (۲ و ۴۳). عمل‌گرهای مسیر پیام‌رسانی سرامید به سه دسته کینازها، فسفاتازها و پروتئازها تقسیم می‌شوند (۴۳). **اسفنگوزین و مسیرهای پیام‌رسانی آن:** اسفنگوزین حاصل شده از تجزیه سرامیدها با تحریک عوامل خارجی نظیر محرک‌های رشد و برخی سایتوکاین‌ها و همچنین پایین‌دست فعال‌شدن گیرنده TNF، تحت تأثیر آنزیم اسفنگوزین ۱-کیناز فسفوزیله شده و به عنوان یک میانجی‌گر فعال زیستی وارد عمل می‌شود. اسفنگوزین فسفوزیله با تأثیر بر پاره‌ای از فاکتورهای تنظیمی داخل سیتوپلاسم و یا با اثر برگریزنده متصل به G-پروتئین خود در سطح غشای سلولی (عمدتاً در تضاد با مسیر سرامید) پیش‌برنده و سازمان‌دهنده راهبرد سلول به سمت تقسیم و تمایز خواهد بود (۶). به این ترتیب بیان بیشتر اسفنگوزین ۱-کیناز در سلول‌هایی با تکثیر و تقسیم بالا نظیر بسیاری از سلول‌های سیستم ایمنی، مخاطی و غیره قابل انتظار است (۱). نقش کلیدی مسیر پیام‌رسانی اسفنگوزین و گیرنده‌های آن در بسیاری از پدیده‌های زیست‌شناختی از جمله رگ‌زایی، حفظ پایداری و نفوذپذیری عروق، آمد و شد لنفوسیت‌های B و T و گاهی سرکوب ایمنی مشخص شده است (۶). اسفنگوزین فسفوزیله، به طور مستقیم با فعال‌سازی COX II، ERK و NF- κ B و غیرفعال کردن کاسپاز ۳ منجر به مهار آپوپتوز و القای تقسیم سلول می‌شود. همچنین این میانجی‌گر می‌تواند از سلول خارج شده و به صورت اتوکراین یا پاراکراین برگریزنده G-پروتئینی خود اثر کرده و بسته به نوع گیرنده، مسیرهای پیام‌رسان مختلفی را فعال کند. انواع گیرنده‌های این خانواده شامل G_{12}/G_{13} ، G_i/G_o و G_s ، G_q/G_{11} به‌عنوان پیام‌رسان اسفنگوزین ۱-فسفات مطرح شده‌اند. تعدد و تنوع این گیرنده‌ها توجیه‌کننده برخی اثرات متناقض مشاهده شده از اسفنگوزین در حیات سلولی است (۶).

نقش سایر اسفنگولیپیدها در آپوپتوز: گلایکواسفنگولیپیدهای دارای ساختار پیچیده قندی، عمدتاً واجد نقش ساختاری در غشای سلولی بوده و جدا از آن به‌عنوان نشانگر

A Review of the Role of Sphingolipids in Apoptosis Phenomenon

M. Mashhadi Akbar Boojar (PhD)^{1*}, M. Mashhadi Akbar Boojar(PhD)², S. Golmohammad (MSc)²

1. Experimental Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

2. Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 20(12); 2018; PP: 60-8

Received: May 12th 2018, Revised: Oct 29th 2018, Accepted: Nov 10th 2018.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Cancer is one of the major health problems in the world and chemotherapy is still the most common solution for its treatment. A great deal of studies in this area have been devoted to evaluating the occurrence of apoptosis as a key factor in preventing cell's escape from cell cycle regulation mechanisms. The aim of this study is to summarize the studies on metabolism, messenger pathways and effective pharmaceutical factors on sphingolipids involved in apoptosis.

METHODS: In this review article, the national and international databases of PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, ISC and Magiran were searched for the keywords “apoptosis”, “sphingolipids”, “ceramide”, “sphingosine” and “cancer” without time limit and the related material was collected.

FINDINGS: Among the apoptotic messenger molecules, the key role of the sphingosine and ceramide has been considered as the cornerstone of sphingolipids in many of its controlling processes. It has been shown that ceramide is a key regulator in apoptosis, and increase in its cytoplasmic levels increase the proliferation of cascades resulting in programmed cell death. The bio-production and bio-destruction of ceramide is accomplished by the activity of several enzymes, and much evidence suggests the effect of external factors on enzyme systems. In contrast, the phosphorylated form of sphingosine is an important index for guiding cells toward proliferation and differentiation. It has been found that several commonly used chemotherapy drugs and compounds that are being studied in the treatment of cancer affect at least one of the enzymes of sphingolipids metabolism.

CONCLUSION: Sphingolipids and the enzymes involved in their metabolism are introduced as new pharmacological targets for the induction of apoptosis, and it is obvious that analyzing the effective therapeutic factors and the ways of controlling them would be helpful in finding anticancer drugs.

KEY WORDS: *Apoptosis, Sphingolipids, Ceramide, Sphingosine, Cancer.*

Please cite this article as follows:

Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. A Review of the Role of Sphingolipids in Apoptosis Phenomenon. J Babol Univ Med Sci. 2018; 20(12): 60-8.

*Corresponding Author: M. Mashhadi Akbar Boojar (PhD)

Address: Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Mollasadra Ave., Tehran, I.R.Iran

Tel: +98 21 82483414

E-mail: mahdimashhadi@yahoo.com

References

- Ogretmen B. Sphingolipid metabolism in cancer signaling and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2018; 18(1): 33-50.
- Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(8): 604-16.
- Reynolds CP, Maurera BJ, Kolesnick RN. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer therapy. *Cancer Lett*. 2004; 206(2): 169-80.
- Pfeffer C, Singh A. Apoptosis: a target for anticancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2): pii: E448.
- Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol*. 2007; 35(4): 495-516.
- Pyne NJ, Pyne S. Sphingosine 1-phosphate and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10(7): 489-503.
- Beckham TH, Cheng JC, Marrison ST, Norris JS, Liu X. Interdiction of Sphingolipid Metabolism to Improve Standard Cancer Therapies. *Adv Cancer Res*. 2013; 117: 1-36.
- Pizzirani D, Paqliuca C, Realini N, Branduardi D, Bottegoni G, Mor M, et al. Discovery of a new class of highly potent inhibitors of acid ceramidase: synthesis and structure-activity relationship (SAR). *J Med Chem*. 2013; 56(9): 3518-30.
- Yin XM. Signal transduction mediated by Bid, a pro-death Bcl-2 family proteins, connects the death receptor and mitochondria apoptosis pathways. *Cell Res*. 2000; 10(3): 161-7.
- Guicciardi ME, Leist M, Gores GJ. Lysosomes in cell death. *Oncogene*. 2004; 23(16): 2881-90.
- Hage-Sleiman R, Esmerian MO, Kobeissy H, Dbaiho G. p53 and Ceramide as Collaborators in the Stress Response. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(3): 4982-5012.
- Dewson G, Kluck RM. Mechanisms by which Bak and Bax permeabilise mitochondria during apoptosis. *J Cell Sci*. 2009; 122(Pt 16): 2801-8.
- Chipuk JE, Green DR. How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization? *Trends Cell Biol*. 2008; 18(4): 157-64.
- Korsmeyer SJ, Wei MC, Saito M, Weiler S, Oh KJ, Schlesinger PH. Schlesinger PH. Pro-apoptotic cascade activates BID, which oligomerizes BAK or BAX into pores that result in the release of cytochrome c. *Cell Death Differ*. 2000; 7(12): 1166-73.
- Li Y, Li S, Qin X, Hou W, Dong H, Yao L, et al. The pleiotropic roles of sphingolipid signaling in autophagy. *Cell Death Dis* 2014; 5(9): e1415.
- Levy MA, Futerman H. Mammalian ceramide synthases. *IUBMB Life* 2010; 62(5): 347-56.
- Gault CR, Obeid LM, Hannun YA. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 688:1-23.
- Hannun YA, Obeid LM. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018; 19(3): 175-91.
- Morad SA, Levin JC, Tan SF, Fox TE, Feith DJ, Cabot MC. Novel off-target effect of tamoxifen - Inhibition of acid ceramidase activity in cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1831(12): 1657-64.
- Van Vlerken LE, Duan Z, Seiden MV, Amiji MM. Modulation of intracellular ceramide using polymeric nanoparticles to overcome multidrug resistance in cancer. *Cancer Res*. 2007; 67(10): 4843-50.
- Chan SYV, Hilchie AL, Brown MG, Anderson R, Hoskin DW. Apoptosis induced by intracellular ceramide accumulation in MDA-MB-435 breast carcinoma cells is dependent on the generation of reactive oxygen species. *Exp Mol Pathol*. 2007; 82(1): 1-11.
- Saied EM, Arenz C. Inhibitors of Ceramidases. *Chem Phys Lipids*. 2016; 197: 60-8.
- Zitomer NC, Mitchell T, Voss KA, Bondy GS, Pruett ST, Garnier-Amblard EC, et al. Ceramide synthase inhibition by fumonisin B1 causes accumulation of 1-deoxysphinganine: a novel category of bioactive 1-deoxysphingoid bases and 1-deoxydihydroceramides biosynthesized by mammalian cell lines and animals. *J Biol Chem*. 2009; 284(8): 4786-95.
- Bektas M, Orfanos CE, Geilen CC. Different vitamin D analogues induce sphingomyelin hydrolysis and apoptosis in the human keratinocyte cell line HaCaT. *Cell Mol Biol*. 2000; 46(1): 111-9.
- Clarke CJ. Neutral Sphingomyelinases in Cancer: Friend or Foe?. *Adv Cancer Res* 2018; 140: 97-119.

26. Beckmann N, Sharma D, Gulbins E, Becker KA, Edelmann B. Inhibition of acid sphingomyelinase by tricyclic antidepressants and analogs. *Front Physiol.* 2014; 5: 331.
27. Gebai A, Gorelik A, Li Z, Illes K, Nagar B. Structural basis for the activation of acid ceramidase. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 1621.
28. Gouazé-Andersson V, Flowers M, Karimi R, Fabriás G, Delgado A, Casas J, et al. Inhibition of acid ceramidase by a 2-substituted aminoethanol amide synergistically sensitizes prostate cancer cells to N-(4-hydroxyphenyl) retinamide. *Prostate.* 2011; 71(10): 1064-73.
29. Sardi SP, Viel C, Clarke J, Treleaven CM, Richards AM, Park H, et al. Glucosylceramide synthase inhibition alleviates aberrations in synucleinopathy models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(10): 2699-704.
30. Mashhadi Akbar Boojar M, Hassanipour M, Ejtemaei Mehr S, Mashhadi Akbar Boojar M, Dehpour AR. New aspects of Silibinin stereoisomers and their 3-O-galloyl derivatives on cytotoxicity and ceramide metabolism in Hep G₂ hepatocarcinoma cell line. *Iran J Pharm Res.* 2016; 15(3): 421-33.
31. Goni FM, Alonso A. Sphingomyelinases: enzymology and membrane activity. *FEBS Lett.* 2002; 531(1): 38-46.
32. Andrieu-Abadie N, Levade T. Sphingomyelin hydrolysis during apoptosis. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1585(2-3): 126-34.
33. Marchesini N, Hannun YA. Acid and neutral sphingomyelinases: roles and mechanisms of regulation. *Biochem Cell Biol.* 2004; 82(1): 27-44.
34. Park JH, Schuchman EH. Acid ceramidase and human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1758: 2133-8.
35. Liu X, Cheng JC, Turner LS, Elojeimy S, Beckham TH, Bielawska A, et al. Acid Ceramidase Up-regulation in Prostate Cancer: Role in Tumor Development and Implications for Therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2009; 13(12): 1449-58.
36. Zendegan V, Mashhadi Akbar Boojar M. A Comparative study on the effects of menthol and limonene on cell survival, ceramide metabolism and antioxidant enzymes responses in HRT-18 cancer cells. [MSc thesis]. Tehran: Kharazmi University; 2015.
37. Proksch D, Klein JJ, Arenz C. Potent Inhibition of Acid Ceramidase by Novel B-13 Analogues. *J Lipids.* 2011; 2011: Article ID 971618, 8
38. Liu YY, Li YT. Ceramide Glycosylation Catalyzed by Glucosylceramide Synthase and Cancer Drug Resistance. *Adv Cancer Res.* 2013; 117: 59-89.
39. Xu J, Zhao W, Sun J, Huang Y, Wang P, Venkataramanan R, et al. Novel glucosylceramide synthase inhibitor based prodrug copolymer micelles for delivery of anticancer agents. *J Control Release.* 2018; 288: 212-26
40. Njarpour N, Mashhadi Akbar Boojar M. A comparative study on the effects of rosmarinic acid and carnosic acid on the cell viability, ceramide metabolism and antioxidant enzyme responses in the Hep-G2 cancer cell line. *Nova Biologica Reperta.* 2016; 3(1): 61-8. [In Persian]
41. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S, Bahrehbar I. Data on cell survival, apoptosis, ceramide metabolism and oxidative stress in A-494 renal cell carcinoma cell line treated with hesperetin and hesperetin-7-O-acetate. *Data in Brief* 2018; 20: 596-601.
42. Jarahzadeh Z, Mashhadi Akbar Boojar M. A Comparative study on the effects of hesperidine and hesperetin on cell survival, ceramide metabolism, and paraoxonase enzyme response in MDA-MB -231 cancer cells. [MSc thesis]. Tehran: Kharazmi University; 2015.
43. Nganga R, Oleinik N, Ogretmen B. Mechanisms of ceramide-dependent cancer cell death. *Adv Cancer Res.* 2018; 140: 1-25.
44. Lahiri, S, Futerman, AH. The metabolism and function of sphingolipids and glycosphingolipids. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64(17): 2270-84.
45. Palmano K, Rowan A, Guillermo R, Guan J, Jarow PM. The role of gangliosides in neurodevelopment. *Nutrients.* 2015; 7(5): 3891-913.

46. Matsuda J, Vanier MT, Popa I, Portoukalian J, Suzuki K. GD3- and O-acetylated GD3-gangliosides in the GM2 synthase-deficient mouse brain and their immunohistochemical localization. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2006; 82(6): 189-96.
47. Hersey P, Jamal O, Henderson C, Zardawi I, D'Alessandro G. Expression of the gangliosides GM3, GD3 and GD2 in tissue sections of normal skin, naevi, primary and metastatic melanoma. *Int J Cancer*. 1988; 41(3): 336-43.
48. Caughlin S, Maheshwari S, Weishaupt N, Yeung K, FloydCechetto D, Narain Whitehead Sh. Age-dependent and regional heterogeneity in the long-chain base of A-series gangliosides observed in the rat brain using MALDI Imaging. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 16135.
49. Chan RB, Perotte AJ, Zhou B, Liong C, Shorr EJ, Marder KS ,et al. Elevated GM3 plasma concentration in idiopathic Parkinson's disease: A lipidomic analysis. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0172348.
50. Cao M, Ji C, Zhou Y, Huang W, Ni W, Tong X, et al. Sphingosine kinase inhibitors: A patent review. *Int J Mol Med*. 2018; 41(5): 2450-60.
51. Nguyen H, Awad A, Shabani S, Doan N. Molecular targeting of acid ceramidase in glioblastoma: a review of its role, potential treatment, and challenges. *Pharmaceutics*. 2018; 10(2): pii:E45.
52. Palma CD, Perrotta C. Ceramide as a target of chemotherapy: its role in apoptosis and autophagy. *Clin Lipid*. 2012; 7(1): 111-9.
53. Di Pardo A, Maglione V. Sphingolipid metabolism: a new therapeutic opportunity for brain degenerative disorders. *Front Neurosci*. 2018; 12: 249.
54. Elsherbini A, Bieberich E. Ceramide and exosomes: a novel target in cancer biology and therapy. *Adv Cancer Res*. 2018; 140: 121-54.